

УДК 519.95

Об одном подходе к математическому моделированию динамики клеточного цикла на основе аллометрической теории роста

Дмитрий В. Петелин*

Институт математики,
Сибирский федеральный университет,
Свободный, 79, Красноярск, 660041,
Россия

Михаил Г. Садовский†

Институт вычислительного моделирования СО РАН,
Академгородок, 50/44, Красноярск, 660036,
Россия

Получена 05.06.2011, окончательный вариант 26.09.2011, принята к печати 05.10.2011

Разработана математическая модель динамики клеточного цикла на основе теории аллометрического роста с переключениями. На основе геометрического описания модели получены способы нахождения стационарных и периодических точек.

Ключевые слова: клеточный цикл, оптимальность, отбор, гибридный автомат, многогранник, конус, устойчивость.

Введение

Моделирование динамики различных биологических процессов — важная задача прикладной математики и ее различных разделов. Одной из фундаментальных проблем современной биологии является системное изучение динамики тех процессов, которые проходят в клетке от одного деления до другого — динамики клеточного цикла. К настоящему времени нет сколько-нибудь общепринятой модели динамики клеточного цикла, а внимание исследователей в основном сосредоточено на изучении отдельных процессов, составляющих клеточный цикл [1–4].

Клеточный цикл представляет собой весьма сложно устроенный процесс; понятно, что, с одной стороны, можно ожидать существования набора различных моделей, каждая из которых будет достаточно адекватно описывать сам цикл (или его существенные этапы) [4, 5], а с другой — такие модели могут быть рассогласованы друг с другом. В такой ситуации продуктивным представляется подход, основывающийся на использовании наиболее общих закономерностей и подходов к описанию биологических систем. В нашем случае такими подходами являются общая теория роста [6] и математическая теория естественного отбора [7, 8].

Теория аллометрического роста является классической биологической теорией. Вкратце она утверждает, что рост организмов (будем считать, что и рост клеток тоже) описывается набором из n экстенсивных величин x_i , $i = \overline{1, n}$, связанных между собой аллометрическими соотношениями: $x_l = A_l \cdot x_1^{\beta_l}$, где $l = \overline{2, n}$, а величины A_l и β_l являются константами, характерными для данного вида организмов.

*petelindv@rambler.ru

†msad@icm.krasn.ru

© Siberian Federal University. All rights reserved

Непосредственное применение теории аллометрического роста [6] к моделированию клеточного цикла приводит к противоречию: его динамика либо вырожденная, либо структурно неустойчивая [8,9]. Вырождение означает, что в результате конечного числа клеточных делений некоторые базовые вещества, которые определяют собственно жизнь клетки, исчезнут (на рис. 1 приведен пример для случая двух экстенсивных величин). Вырождение не происходит только в том случае, если в результате одного клеточного деления начальные и конечные значения экстенсивных величин совпадают, что возможно только при $\beta_l = 1$ для всех $l = \overline{2, n}$. Небольшие изменения хотя бы одного из этих параметров приводят к вырождению клеточной популяции.

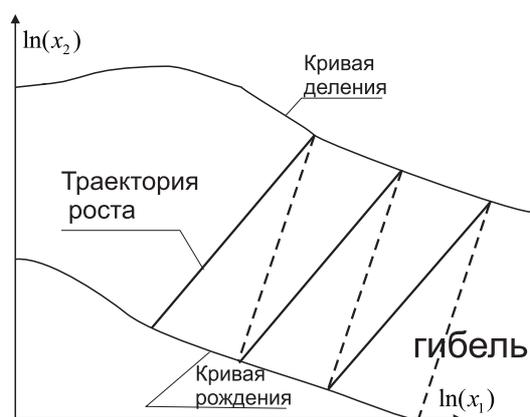


Рис. 1. Пример динамики, ведущей к вырождению

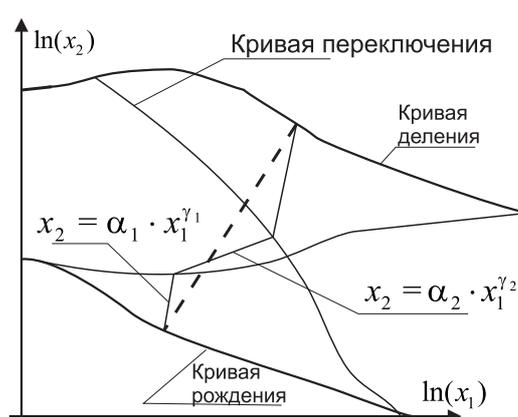


Рис. 2. Аллометрический рост с переключениями

В работе [9] была предложена модель аллометрического роста с переключениями для клеточного цикла, которая свободна от указанного выше недостатка. Согласно этой модели клеточный цикл можно представить как движение по ломаной линии в пространстве логарифмов экстенсивных величин. Геометрически модель можно описать следующим образом. В n -мерном вещественном пространстве R^n (пространстве логарифмов экстенсивных величин) заданы поверхность рождения, поверхность деления и поверхности переключения. Траектория роста представляет собой ломаную линию с началом на поверхности рождения и концом на поверхности деления, а вершины этой ломаной лежат на поверхностях переключения. Каждое звено ломаной принадлежит прямой, которая задается соответствующим направляющим вектором; здесь каждой поверхности переключения поставлен в соответствие свой направляющий вектор $\vec{\alpha}_i = \|\alpha_{i,1}, \dots, \alpha_{i,n}\|$. Рост клетки представляет собой движение по звеньям ломаной, каждое звено которой задается соответствующими направляющими векторами. На рис. 2 приведен пример модели на основе теории аллометрического роста с переключениями для случая двух экстенсивных величин (здесь $x_2 = \alpha_1 \cdot x_1^{\gamma_1}$ и $x_2 = \alpha_2 \cdot x_1^{\gamma_2}$ — две различные аллометрические зависимости, между которыми происходят переключения в течение клеточного цикла).

В данной работе на основе теории аллометрического роста с переключениями строится математическая модель и предлагается метод ее исследования, опирающийся лишь на гипотезу о том, что рост клетки подчиняется законам аллометрии. В случае, когда поверхности переключения, деления и рождения являются гиперплоскостями в пространстве логарифмов экстенсивных величин, модель описывается на геометрическом языке, что позволяет определить все стационарные и периодические решения и исследовать устойчивость этих решений. Ясно, что такая модель является менее точной, чем модели, основанные на языке

в момент деления вектор экстенсивных величин был x , то после деления дочерние клетки будут иметь вектор экстенсивных величин $x/2$. Предикату p_{m+1} соответствует условие, когда траектория роста пересекает поверхность деления, ему также соответствует мгновенное действие $a_{m+1} : \ln x' = \ln x - \bar{z}, s' = \varphi(s)$, где $\bar{z}(\ln 2, \dots, \ln 2)$ — вектор деления, а $\varphi : S \rightarrow S$ — отображение, задающее то начальное состояние, в котором окажется дочерняя клетка после деления. После деления траектория роста попадает на поверхность рождения, которую получают параллельным переносом поверхности деления на вектор $-\bar{z}$. Начальное значение переменных задается парой $V^0 = \{x^0, s_0\}$, где x^0 — точка на плоскости рождения. Каждому предикату $p_i, i = 1, \dots, m$ соответствует условие, когда траектории роста пересекает i -ю поверхность переключения.

Автомат функционирует следующим образом. В начальный момент времени $\tau = 0$ задается начальное значение переменных $V^0 = \{x^0, s_0\}$. Пусть начальному состоянию автомата s_0 соответствует направляющий вектор $\vec{\alpha}_j$, тогда непрерывная переменная x изменяется со временем по закону $\ln x = \ln x^0 + \vec{\alpha}_j \tau$, пока не станет истинным один из предикатов. Пусть в момент времени τ_1 , например, станет истинным предикат p_1 , тогда автомат переходит в состояние $s_{ind_1} = a_1(s_0)$. В момент времени τ_1 значение непрерывных переменных обозначим x^1 (это точка пересечения луча $\ln x = \ln x^0 + \vec{\alpha}_j \tau \geq 0$ и поверхности, соответствующей предикату p_1), и для нового набора переменных $\{x^1, s_{ind_1}\}$ система эволюционирует по закону $\ln x = \ln x^1 + \vec{\alpha}_{ind_1} \tau$. Так осуществляется переход от одного состояния гибридного автомата к другому до тех пор, пока не станет истинным предикат p_{m+1} ; при этом вектор логарифмов экстенсивных величин проецируется на поверхность рождения $\ln x' = \ln x^r - \bar{z}$ и автомат начинает функционировать с новыми начальными значениями переменных $\{x', s'\}$. Последовательность переменных системы $\{x^0, s_0\}, \{x^1, s_{ind_1}\}, \dots, \{x^{r-1}, s_{ind_{r-1}}\}, x^r$ задает траекторию роста как ломаную линию с началом в точке x^0 на поверхности рождения, концом в точке x^r на поверхности деления и вершинами в точках $x^i, i = 1, \dots, r-1$ на поверхностях переключения.

Заметим, что для каждого начального значения переменных $\{x^0, s_0\}$ можно однозначно определить последовательность состояний автомата $tr = \{s_0, s_{ind_1}, \dots, s_{ind_k}\}$, в которых побывает автомат в процессе своего функционирования за время одного клеточного цикла, здесь s_0 — начальное состояние, а s_{ind_k} — конечное, т.е. состояние, в котором траектория пересекает поверхность деления. В том случае, когда истинными становятся одновременно несколько предикатов выбора, одно из них происходит случайным образом. Более того, если заданы начальные переменные и известна последовательность tr , то результат функционирования автомата для одного клеточного цикла можно найти с помощью одного дискретного отображения с поверхности рождения на поверхность рождения T , которое является композицией элементарных отображений, где элементарное отображение есть отображение с одной поверхности (переключения или рождения) на другую.

Основной задачей исследования модели является нахождение на поверхности рождения таких областей, что при данном начальном состоянии s_0 для всех точек этой области существует одна и та же последовательность состояний автомата tr и, следовательно, данное дискретное отображение. Такие области будем называть **областями соответствия**. Если эта задача будет решена, то модель сводится к совокупности дискретных отображений с поверхности рождения на поверхность рождения, причем для каждого отображения определена область на поверхности рождения, для которого это отображение допустимо. Для решения этой задачи понадобится геометрическое описание модели, что вынуждает нас принять следующее ограничение: поверхности рождения, деления и переключения являются гиперплоскостями в пространстве логарифмов экстенсивных величин. Заметим также, что набор состояний в последовательности tr определяется начальным состоянием. В связи с тем, что в дальнейшем основные алгоритмы рассматриваются для одной последовательности tr , условимся считать, что i -й плоскости переключения соответствует i -й направляющий вектор, что сильно упрощает описание алгоритмов.

2. Геометрическое описание модели

Пусть R^n — пространство логарифмов экстенсивных величин и $X = \|\ln x_1, \dots, \ln x_n\|$ — вектор в этом пространстве. В этом пространстве заданы плоскость рождения (обозначим ее l_0), плоскость деления (l_D) и m ($m \leq n$) плоскостей переключения (l_i). Пусть $L = \{l_0, \dots, l_{m+1}\}$ — множество всех плоскостей (здесь l_{m+1} — плоскость деления). Уравнение i -й плоскости переключения определяется выражением

$$L_i X = m_{i,1} \ln x_1 + \dots + m_{i,n} \ln x_n + m_{i,n+1} = 0.$$

Здесь и в дальнейшем запись $L_i X$ обозначает скалярное произведение направляющего вектора $n\vec{d}r_i$ плоскости L_i и вектора X плюс свободный член $m_{i,n+1}$; причем, возможно, что $m_{i,n+1} = 0$.

Плоскость $L_i X = 0$ разбивает пространство на два открытых полупространства: $L_i X > 0$ и $L_i X < 0$. Объединение плоскости $L_i X = 0$ с одним из открытых подпространств, образованных этой плоскостью, называется замкнутым полупространством. Будем обозначать его $\text{sign}(L_i X) \cdot L_i X \geq 0$, где $\text{sign}(L_i X) = +1$, если замкнутое полупространство образовано объединением рассматриваемой плоскости и открытым полупространством, которое задается неравенством $L_i X > 0$, и $\text{sign}(L_i X) = -1$, если замкнутое полупространство образовано объединением рассматриваемой плоскости и открытого полупространства, которое задается неравенством $L_i X < 0$. Пересечение конечного числа замкнутых полупространств является замкнутым выпуклым многогранником или просто многогранником P . Упорядоченную последовательность знаков ($\text{sign}(L_1 X), \dots, \text{sign}(L_m X)$) будем называть сигнатурой. Сигнатура единственным образом определяет данный многогранник среди всех тех, которые могут быть образованы заданными плоскостями. Обозначим через $S(L_i X)$ множество всех возможных сигнатур для данного набора плоскостей $L_i X = 0$, $i = 1, \dots, m$. Пусть $S_\gamma(L_i X)$ есть элемент этого множества. Тогда, если для этого элемента система неравенств $\text{sign}(L_i X) \cdot L_i X \geq 0$, $i = 1, \dots, m$ совместна, то ему соответствует n -мерный многогранник M_γ в рассматриваемом n -мерном пространстве. Обозначим $S^M(L_i X)$ множество сигнатур, для которых можно найти соответствующий многогранник. Если все плоскости, образующие многогранник, проходят через начало координат, то такой многогранник будем называть конусом.

Плоскости рождения, деления и переключения разделяют пространство R^n на многогранники. Тогда $S(L_i X)$ есть множество сигнатур для системы $\text{sign}(L_i X) \cdot L_i X \geq 0$, $i = 0, \dots, m+1$, причем l_0 есть плоскость рождения, а l_{m+1} — плоскость деления (l_d), и всегда $\text{sign}(L_0 X) = 1$, а $\text{sign}(L_{m+1} X) = -1$, поскольку мы рассматриваем только область между плоскостями рождения и деления. Решив системы неравенств для каждой сигнатуры, найдем множество $S^M(L_i X)$ и соответствующее ему множество многогранников \mathcal{M} .

Обозначим через G множество граней коразмерности 1 многогранников из \mathcal{M} . Элемент gr_τ этого множества задается системой:

$$\begin{cases} \text{sign}(L_{h_1} X) \cdot L_{h_1} X \geq 0, \\ \vdots \\ \text{sign}(L_{h_{m+1}} X) \cdot L_{h_{m+1}} X \geq 0, \\ L_g X = 0. \end{cases}$$

Грань gr_τ характеризуется набором параметров $(mn_\tau, pl_\tau, H_\tau, Ver_\tau)$, где mn_τ — номера многогранников, которым принадлежит данная грань, $pl_\tau = g$ — номер плоскости, которой принадлежит грань, $H_\tau = (h_1, \dots, h_{m+1})$ — номера плоскостей, которыми образована грань, $Ver_\tau = (V_1, \dots, V_v)$ — множество вершин грани.

Возможный путь — это такая последовательность граней из G ($gr_{k_1}, \dots, gr_{k_r}$), что $pl_{k_1} = 0$ есть номер плоскости рождения и $pl_{k_r} = m+1$ есть номер плоскости деления. Если

gr_{k_i} и $gr_{k_{i+1}}$ — два соседних члена последовательности, то они принадлежат одному многограннику и существуют две такие точки $X \in l_{pl_{k_i}}$ и $Y \in l_{pl_{k_{i+1}}}$, что траектория, лежащая вдоль вектора $\vec{\alpha}_{pl_{k_i}}$, выходит из точки X и пересекает плоскость $l_{pl_{k_{i+1}}}$ в точке Y (в этом случае будем говорить, что для вектора $\vec{\alpha}_{pl_{k_i}}$ существует переход с плоскости $l_{pl_{k_i}}$ на плоскость $l_{pl_{k_{i+1}}}$). **Элементарный путь** — это два соседних члена этой последовательности.

Переход с i -й плоскости на j -ю задается элементарным отображением

$$T_{ij}(X) = X + t_{ij} \cdot \vec{\alpha}_i, \quad (2)$$

где $t_{ij} = -\frac{L_j X}{n\vec{\delta}r_j \vec{\alpha}_i}$, здесь $n\vec{\delta}r_j$ — нормальный вектор плоскости l_j .

Если $t_{ij} > 0$, то либо $L_j X > 0$ и $n\vec{\delta}r_j \vec{\alpha}_i < 0$, либо $L_j X < 0$ и $n\vec{\delta}r_j \vec{\alpha}_i > 0$. В первом случае для того, чтобы траектория, выходящая из точки X , пересекала плоскость l_j , точка X должна находиться в полупространстве $L_i X \geq 0$; во втором — $X \in L_i X \leq 0$. Если $t_{ij} < 0$, то траектория, выходящая из точки X , не пересекает плоскость l_j .

Чтобы построить возможные пути, нужно знать, с какой плоскости на какую существует переход. Переход существует, если луч, идущий вдоль направляющего вектора, соответствующего первой плоскости, пересекает следующую плоскость. Тогда элементарный путь (gr_i, gr_j) существует, если $\text{sign}(n\vec{\delta}r_i \vec{\alpha}_i) = 1$ и $\text{sign}(n\vec{\delta}r_j \vec{\alpha}_i) = 1$, причем gr_i и gr_j — грани одного и того же многогранника из M . Теперь можно составить возможные пути из элементарных, учитывая, что первая грань всегда должна принадлежать плоскости рождения, а последняя — плоскости деления. Тогда Θ — множество возможных путей.

Однако не каждому возможному пути соответствует траектория роста. Пусть (gr_i, gr_j) есть элементарный путь некоторого возможного пути, тогда грани gr_i и gr_j принадлежат одному и тому же многограннику из M и луч, идущий вдоль направляющего вектора $\vec{\alpha}_{pl_i}$, выходящий из некоторой точки плоскости l_{pl_i} , пересекает плоскость l_{pl_j} . Если грань gr_j не совпадает с полуплоскостью плоскости l_{pl_j} , образованной плоскостями l_{pl_i} и l_{pl_j} , то очевидно, что не для любой точки плоскости l_{pl_i} существует такой луч (так как возможен случай, когда луч, выходящий из некоторой точки плоскости l_{pl_i} , прежде чем пересечь плоскость l_{pl_j} , может пересечь другую плоскость). Следовательно, для того, чтобы через грани gr_i и gr_j в действительности проходила траектория роста, должен существовать такой луч, идущий вдоль направляющего вектора $\vec{\alpha}_{pl_i}$, который выходит из точки плоскости l_{pl_i} , принадлежащей грани gr_i , и пересекает плоскость l_{pl_j} в точке, принадлежащей грани gr_j . Возможный путь, которому соответствует траектория роста, будем называть **допустимым путем**.

Рассмотрим **алгоритм нахождения допустимых путей**.

Пусть $\theta_\tau = (gr_{k_0}, \dots, gr_{k_r})$ — возможный путь. Спроецируем грань gr_{k_0} на плоскость, содержащую грань gr_{k_1} , с помощью отображения $T_{z, pl_{k_1}}$, где z — номер начального направляющего вектора, и найдем пересечение этой проекции с гранью gr_{k_1} ; получившуюся область обозначим $U(0, 1)$. Если $U(0, 1) \neq \emptyset$, то находим пересечение проекции области $U(0, 1)$ на плоскость $l_{pl_{k_2}}$ (относительно отображения $T_{pl_{k_1}, pl_{k_2}}$ — отображение с плоскости $l_{pl_{k_1}}$ на плоскость $l_{pl_{k_2}}$) с гранью gr_{k_2} ; получившуюся область обозначим $U(0, 1, 2)$. Если $U(0, 1, 2) \neq \emptyset$, то продолжаем. Действуем подобным образом, пока либо одна из областей не окажется пустой $U(0, 1, 2, \dots, h) = \emptyset$, тогда путь θ_τ не является допустимым, либо не достигнем плоскости деления. В итоге, если все области $U(\text{posl})$ не пусты, где $\text{posl} = (0, 1), (0, 1, 2), \dots, (0, 1, 2, \dots, r)$, то путь θ_τ допустимый.

Обоснуем этот алгоритм. Пусть траектория как ломаная линия задается последовательностью $\{X_0, s_{v_1}\}, \{X_1, s_{v_2}\}, \dots, X_r$. Если (X_i, X_{i+1}) — одно из звеньев ломаной, то существуют две таких точки $X_i \in l_{pl_i}$ и $X_{i+1} \in l_{pl_{i+1}}$, что отрезок, соединяющий их, направлен так же, как вектор $\vec{\alpha}_{pl_i}$, и не пересекает других плоскостей, отличных от $l_{pl_i}, l_{pl_{i+1}}$. Пусть найдена последовательность областей $U(\text{posl}) \neq \emptyset$, где $\text{posl} = (0, 1), (0, 1, 2), \dots, (0, 1, 2, \dots, r)$

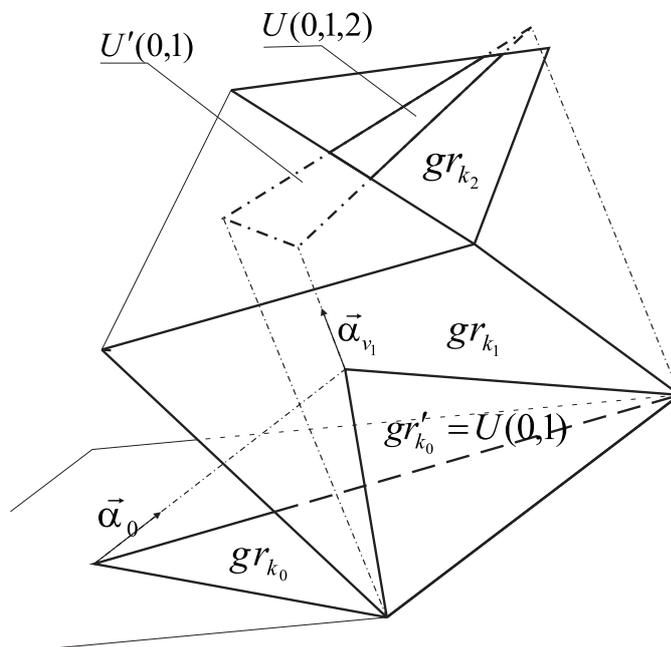


Рис. 3. Алгоритм нахождения допустимого пути

по алгоритму, описанному выше. Так как все области не пусты и для двух соседних членов этой последовательности существует переход с одной плоскости на другую, то можно найти такую последовательность точек пространства, что первая лежит на плоскости рождения, последняя — на плоскости деления, все промежуточные — на плоскостях переключения, а две соседние точки этой последовательности соединены отрезком, причем этот отрезок не пересекает никакие промежуточные плоскости, так как две соседние точки принадлежат различным граням некоторого многогранника (так как последовательность областей $U(\text{posl}) \neq \emptyset$ искали для некоторого возможного пути).

На рисунке 3 показаны первые три шага алгоритма нахождения допустимого пути для случая, когда пространство логарифмов экстенсивных величин трехмерно. Здесь $gr_{k_0}, gr_{k_1}, gr_{k_2}$ — грани из множества G , которые являются первыми тремя элементами в некотором возможном пути, причем грань gr_{k_0} принадлежит плоскости рождения, грани gr_{k_1} и gr_{k_2} — соответствующим плоскостям переключения l_{v_1} и l_{v_2} ; тогда gr'_{k_0} — образ области gr_{k_0} относительно отображения T_{0,v_1} и $U(0,1) = gr'_{k_0} \cap gr_{k_1}$ и $U'(0,1)$ — образ области $U(0,1)$ относительно отображения T_{v_1,v_2} и $U(0,1,2) = U'(0,1) \cap gr_{k_2}$.

3. Исследование модели

Пусть $\sigma_\gamma = (gr_{k_0}, \dots, gr_{k_r})$ — допустимый путь и T_γ — отображение, соответствующее этому допустимому пути: это отображение является композицией элементарных отображений $T_\gamma = T_{v_r,s_r} \circ \dots \circ T_{v_1,s_1}$, где $s_i = pl_i$ — номер плоскости, которой принадлежит грань gr_i , v_i , $i \neq 1$ — номер, направляющий вектор, соответствующий плоскости с индексом pl_{i-1} , и v_1 — номер начального направляющего вектора. При нахождении допустимого пути мы получили последовательность непустых областей $U(\text{posl})$, где $\text{posl} = (0,1), (0,1,2), \dots, (0,1,2, \dots, r)$. Найдем $U'(0,1,2, \dots, r) = T_\gamma^{-1}U(0,1,2, \dots, r)$ образ области $U(0,1,2, \dots, r)$ относительно обратного отображения $T_\gamma^{-1} = T_{v_0,s_0}^{-1} \circ \dots \circ T_{v_{r-1},s_{r-1}}^{-1}$,

где T_{v_i, s_i}^{-1} есть отображение на плоскость l_{pl_i} относительно вектора $-\vec{\alpha}_{pl_i}$. Тогда пересечение $U_\gamma = U'(0, 1, 2, \dots, r) \cap gr_{k_0}$ является областью соответствия.

Пусть Ω — множество всех допустимых путей. Каждому элементу этого множества σ_i соответствует отображение с плоскости рождения на плоскость деления T_i и область соответствия U_i . Наряду с отображением рассмотрим отображение с плоскости рождения на плоскость рождения $F_i = T_D \circ T_i$, где T_D — проекция на плоскость рождения. Тогда модель можно свести к набору дискретных отображений:

$$\begin{aligned} X' &= F_1(X), & X \in U_1, \vec{\alpha}_0 &= \vec{\alpha}_{s_1}, \\ X' &= F_2(X), & X \in U_2, \vec{\alpha}_0 &= \vec{\alpha}_{s_2}, \\ & \vdots \\ X' &= F_k(X), & X \in U_k, \vec{\alpha}_0 &= \vec{\alpha}_{s_k}, \end{aligned}$$

где U_i есть область соответствия для отображения T_i , а $\vec{\alpha}_0$ — начальный направляющий вектор.

Для того чтобы в области U_i существовала стационарная точка X_0^i , отображение F_i должно быть сжимающим, и образ U_i' области относительно этого отображения должен содержаться в самой области $U_i' \subset U_i$ (рис. 4). Действительно, согласно принципу сжимающих отображений [10] под действием итераций сжимающего отображения F_i любая точка рассматриваемого метрического пространства стремится к единственной неподвижной точке X_0^i . Область U_i является выпуклым множеством, а именно многогранником, следовательно, если точка X_0^i принадлежит этому многограннику, то образ любой точки этого многогранника относительно отображения F_i будет принадлежать ему же, следовательно, $U_i' \subset U_i$. Ясно, что если область U_i' пересекает другую область соответствия, то траектория со временем покинет область U_i .

Чтобы найти периодические точки, нужно знать, как взаимодействуют между собой области соответствия, ведь в процессе эволюции траектория может переходить с одной области соответствия на другую. Для этого рассмотрим схему взаимодействия областей соответствия — это совокупность графа и множества отображений $SV = \{G_v, F\}$. G_v — ориентированный граф, вершины которого соответствуют различным областям соответствия и две вершины i и j соединяются дугой, если образ i -й области соответствия относительно отображения $F_i \in F$ пересекается с j -й областью соответствия, и F — множество отображений. Пусть образ U_i' области U_i относительно отображения F_i пересекает другую область U_j , $j \neq i$, и больше никакую из областей U_k , $k \neq i, j$ не пересекает, тогда со временем траектория попадет в область U_j независимо от того, из какой точки области U_i началась траектория. Если же образ области U_i пересекает несколько областей, отличных от самой области, то область U_i разделяется на подобласти, все точки каждой из которых за некоторое число итераций отображаются на соответствующую область соответствия.

Пусть в графе G_v существует цикл длины m и $U_{h_1}, U_{h_2}, \dots, U_{h_m}$ — соответствующая ему последовательность областей. Тогда найдем многогранники пересечения $Z_{1,2} = U_{h_1}' \cap U_{h_2}$, $Z_{1,2,3} = Z_{1,2}' \cap U_{h_3}, \dots, Z_{1,\dots,m+1} = Z_{1,\dots,m}' \cap U_{h_1}$, где $Z_{1,\dots,q}'$ есть образ многогранника $Z_{1,\dots,m}$ относительно отображения F_{h_q} . Для того чтобы в каждой из областей U_{h_i} существовала m -периодическая точка, многогранник $Z_{1,\dots,m+1}$ должен существовать, причем образ $Z_{1,\dots,m+1}^m$ этого многогранника относительно отображения $F^m = F_{h_m} \circ \dots \circ F_{h_1}$ должен лежать внутри самого многогранника $Z_{1,\dots,m+1}^m \subset Z_{1,\dots,m+1}$. На рисунке 5 показано геометрически, как находят области, содержащие m -периодические точки, для последовательности из трех областей соответствия $U_{h_1}, U_{h_2}, U_{h_3}$.

Если стационарная точка лежит внутри области U_i , то, очевидно, она будет устойчивой. Рассмотрим случай, когда стационарная точка лежит на границе области U_i . Так как области U_i и U_i' суть n -мерные многогранники, то неподвижной точкой отображения F_i может быть только одна из вершин многогранника U_i . Для каждого многогранника U_r ,

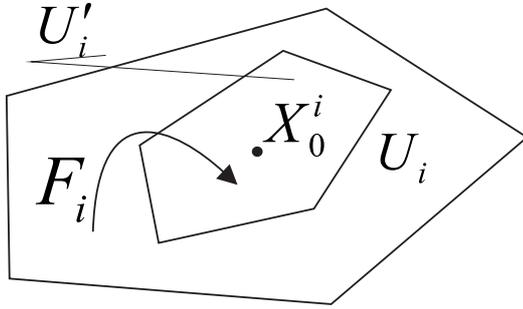


Рис. 4. Стационарная точка

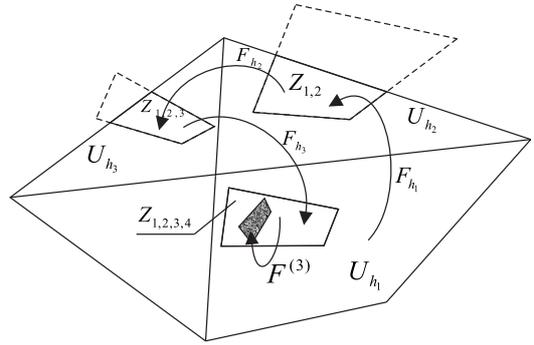


Рис. 5. Периодические точки

отличного от U_i , такого, что стационарная точка X_0^i является одной из его вершин, проверим, существует ли путь на графе G_v от вершины графа, соответствующей области U_r , до вершины графа, соответствующей области U_i . Если такого пути нет, то будем считать, что область U_i не достижима из области U_r , т. е. если траектория начинается в области U_r , то она никогда не достигнет области U_i . Если же такой путь существует и ему соответствует последовательность областей $U_r, U_{k_1}, \dots, U_{k_s}, U_i$, то найдем последовательно многогранники пересечения $P_{0,1} = U_r' \cap U_{k_1}, P_{0,1,2} = P_{0,1}' \cap U_{k_2}, \dots, P_{0,1,\dots,s+1} = P_{0,1,\dots,s}' \cap U_i$, где $P_{0,1,\dots,q}'$ есть образ многогранника $P_{0,1,\dots,q}$ относительно отображения F_{k_q} . Если многогранник $P_{0,1,\dots,s+1}$ существует, то будем считать, что область U_i достижима из некоторой подобласти области U_r , назовем эту подобласть областью достижимости области U_i , в противном случае область U_i не достижима. Чтобы найти эту подобласть, найдем образ многогранника $P_{0,1,\dots,s+1}$ относительно отображения, обратного отображению $F^{s+1} = F_{k_s} \circ \dots \circ F_{k_1} \circ F_r$. Если для некоторого многогранника U_r , которому принадлежит точка X_0^i , эта точка не принадлежит соответствующей области достижимости области U_i , точка X_0^i неустойчива и имеет тип «седло». Период будет неустойчивым, если неустойчивой (в том же смысле, что и неустойчивость, о которой говорилось выше, для стационарной точки) будет хотя бы одна m -периодическая точка, принадлежащая некоторому многограннику из последовательности $Z_{1,2}, Z_{1,2,3}, \dots, Z_{1,\dots,m+1}$.

Заключение

На основе теории аллометрического роста с переключениями построена дискретно-непрерывная модель динамики клеточного цикла. Согласно этой модели клеточный цикл разделяется на этапы, каждый из которых описывается некоторой аллометрической зависимостью переменных модели. Переход между этапами задается некоторыми предикатами. Предложенная модель исследуется с помощью геометрических алгоритмов, которые позволяют найти стационарные и периодические точки и исследовать их на устойчивость.

Предложенная в работе модель не может претендовать на буквальное описание динамики клеточного цикла какого-нибудь конкретного вида организмов; ее задача — описание тех критических переходов, которые могут существовать в динамике клеточного цикла и которые можно наблюдать и идентифицировать экспериментально.

Основная задача предложенной здесь модели — описание возможных наборов предельных режимов, которые могут существовать в динамике клеточного цикла, а самое главное — выявление тех критических режимов типа перестроек, которые могут экспериментально наблюдаться в динамике клетки в ходе клеточного цикла.

Важной задачей исследования модели является параметрический анализ. Он заключается в нахождении такой области в пространстве параметров, для которой будет существовать данная траектория роста, если направляющие векторы (для этой области) заданы. Решение данной задачи выходит за рамки нашей работы.

Список литературы

- [1] E.M.Voczko, T.Gedeon, C.C.Stowers, T.R.Young, ODE, RDE and SDE models of cell cycle dynamics and clustering in yeast, *Journal of Biological Dynamics*, **4**(2010), № 4, 328–345.
- [2] Zh.Qu, W.R.Mac Lellan, J.N.Weiss, Dynamics of the Cell Cycle: Checkpoints, Sizers, and Timers, *Biophysical Journal*, **85**(2003), 3600–3611.
- [3] J.Clairembault, Ph.Michel, B.Perthame, A Mathematical Model of the Cell Cycle and Its Circadian Control. In: Mathematical modeling of biological systems, Vol. I: *Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology*, 2007, Part IV, 239–251.
- [4] N.W.Trepode, H.A.Armelin, M.Bittner, J.Barrera, M.D.Gubitoso, R.F.Hashimoto, A robust structural PGN model for control of cell-cycle progression stabilized by negative feedbacks, *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*, **2007**(2007), 8–9.
- [5] М.И.Давидич, Е.Б.Постников, Булевская модель цикла деления клетки дрожжей, *Schizosaccharomyces pombe*: динамика в случае нормальных и возмущенных начальных условий, *Матем. биология и биоинформатика*, **2**(2007), № 2, 377–386.
- [6] М.В.Мина, Г.А.Клевезаль, Рост животных, М., Наука, 1976.
- [7] А.Н.Горбань, Системы с наследованием и эффекты отбора, *Эволюционное моделирование и кинетика*, (1992), 40–72.
- [8] A.N.Gorban, Selection Theorem for Systems with Inheritance, *Math. Model. Nat. Phenom.*, **2**(2007), №4, 1–45.
- [9] Е.М.Школьник, Динамика клеточного цикла, *Динамика химических и биологических систем*, Наука, Новосибирск, 1989, 230–260.
- [10] А.Б.Каток, Б. Хасселблат, Введение в современную теорию динамических систем, М., Факториал, 1999.

Mathematical Model of Dynamics of a Cell Cycle Based on the Allometric Theory of Growth

Dmitriy V. Petelin
Michael G. Sadovsky

The mathematical model of dynamics of a cell cycle on the basis of the theory allometric growth is developed. The way of a finding of stationary and periodic points on the basis of the geometrical description of model has been found.

Keywords: cell cycle, optimality, selection, hybrid automata, polyhedron, cone, stability.